

VU Research Portal

The Heart in Pulmonary Hypertension

Huis in 't Veld, A.E.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Huis in 't Veld, A. E. (2019). *The Heart in Pulmonary Hypertension: A View on Both Sides*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl



NERDERLANDSE SAMENVATTING
LIST OF PUBLICATIONS
DANKWOORD
CURRICULUM VITEA

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) wordt gekenmerkt door progressieve vernauwing van de kleine pulmonale vaten. Deze vernauwing wordt veroorzaakt door een combinatie van abnormale proliferatie, hypertrofie en vasoconstrictie van de endotheel- en gladde spiercellen. Door remodelering van de vaten treedt er een verhoging op van de pulmonaal drukken en de pulmonale vaatweerstand. De rechter ventrikel zal zich in eerste instantie aanpassen aan deze verhoogde druk door wandverdikking (hypertrofie). De contractiekracht van het hart neemt hiermee toe en dit zorgt ervoor dat er nog voldoende cardiac output gegenereerd kan worden. Na verloop van tijd schiet dit adaptatiemechanisme tekort en zal de rechter ventrikel gaan dilateren. Dit dilatatieproces is een slecht prognostisch teken en uiteindelijk zal er rechter ventrikel falen optreden. Omdat de toestand van de rechter ventrikel de prognose van de patiënt bepaalt, is het zeer nuttig om rechter ventrikel functie op baseline, maar ook tijdens follow up te monitoren.

Een andere vorm van pulmonale hypertensie (PH) is PH door linkszijdig hartfalen. Dit wordt ook wel post-capillaire PH genoemd. Voor deze groep patiënten is er op dit moment geen specifieke behandeling, behalve het onderliggend hartfalen te behandelen. Bij een deel van de patiënten kan de diagnose post-capillaire PH gesteld worden met behulp van echocardiografie omdat er bijvoorbeeld sprake is van verhoogde rechtsdrukken in combinatie met een slechte linker ventrikelfunctie. In het overige deel kan de diagnose niet gesteld worden met echocardiografie en dat deel wordt naar PH-expert centra verwezen voor een invasieve drukmeting (rechter hart katheterisatie (RHC)). Het optimaliseren van de non-invasieve diagnostiek van patiënten met post-capillaire PH kan er dus voor zorgen dat er minder patiënten verwezen hoeven te worden voor een RHC.



In dit proefschrift lag de focus op zowel de linker- als de rechterkant van het hart. We hebben het effect van PAH-specifieke medicatie op de rechter ventrikel onderzocht met behulp van MRI en hebben geprobeerd de non-invasieve diagnostiek rondom patiënten met PH en linker ventrikel falen te optimaliseren.

Deel 1. De rechter ventrikel in pulmonale arteriële hypertensie: het effect van behandeling

Bij patiënten met PAH wordt de prognose bepaald door het adaptief vermogen van de rechter ventrikel. Er is tot op heden geen medicijn beschikbaar die direct effect heeft op de rechter ventrikel. De positieve effecten van pulmonale vaatverwijders op de rechter ventrikel kunnen worden verklaard door het feit dat ze de druk waartegen de rechter ventrikel moet pompen (afterload) verlagen. De verbetering

in rechter ventrikelfunctie (uitgedrukt als ejectiefractie) die we zien na het starten van PAH-specifieke behandeling moet dan ook in dit licht geïnterpreteerd worden. Desalniettemin is het monitoren van de rechter ventrikel ejectiefractie belangrijk voor het evalueren van therapierespons. In het eerste deel van dit proefschrift hebben we twee studies verricht die als doel hadden de respons van de rechter ventrikel te bepalen na het starten of aanpassen van PAH-specifieke medicijnen.

In **hoofdstuk 2** hebben we onderzocht of het combineren van twee verschillende PAH-medicijnen op baseline ("upfront combinatietherapie") leidt tot een sterkere verbetering in rechter ventrikel ejectiefractie ten opzichte van monotherapie. Deze studie is verricht naar aanleiding van de AMBITION studie, waarin werd onderzocht of de combinatie ambrisentan en tadalafil het risico op het optreden van overlijden of klinische verslechtering vermindert, in patiënten nieuw gediagnosticeerd met PAH, ten opzichte van monotherapie. Patiënten met combinatie therapie hadden 50% minder kans op overlijden of klinische verslechtering vergeleken met de monotherapie patiënten. Er werd ook een sterkere daling in NT-proBNP waarden gezien na combinatietherapie. Wij hadden de hypothese dat deze sterkere daling in NT-proBNP levels mogelijk geassocieerd zouden kunnen zijn met een sterkere verbetering in rechter ventrikelfunctie. NT-proBNP is namelijk een marker voor rechter ventrikel wandspanning en een hoge wandspanning leidt tot een verminderde ventrikel functie. In **hoofdstuk 2** vonden we inderdaad dat combinatietherapie leidde tot een grotere verbetering in rechter ventrikel volumes en ejectiefractie. Ook vonden we een significante afname in rechter ventrikel wandspanning na combinatietherapie, maar niet in de groep patiënten behandeld met monotherapie.

&

Het is bekend dat patiënten met klinische verslechtering hieraan voorafgaand al veranderingen in rechter ventrikel volumes en functie laten zien, zelfs als de patiënt op dat moment als klinisch stabiel kan worden beschouwd. Met dit in ons achterhoofd hebben we een gestandaardiseerde "goal-oriented" behandelstrategie ontworpen voor PAH patiënten in het VUmc, met als doel de rechter kamerfunctie te stabiliseren. Ten tijde van een verslechtering in rechter ventrikel ejectiefractie werd er een nieuw medicijn gestart, naast de initiële therapie (behandelescalatie). In **hoofdstuk 3** worden de eerste ervaringen met deze behandelstrategie beschreven. We waren in staat om de rechter ventrikel ejectiefractie te verbeteren door tijdig therapie te escaleren. Echter, bij patiënten met een slechte rechter ventrikelfunctie op baseline, maar geen verdere achteruitgang in ejectiefractie, trad desondanks klinische achteruitgang op. Bij deze groep patiënten moeten we dus waarschijnlijk op baseline al agressiever behandelen en kunnen we niet alleen tevreden zijn met een stabiele rechter ventrikel ejectiefractie.

Deel 2. Pulmonale hypertensie door linker ventrikel falen: optimalisatie van diagnostische- en therapeutische zorg

In **hoofdstuk 4** hebben we uiteengezet dat het vaak lastig is om de diagnose hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF) te stellen. De symptomen zijn vaak aspecifiek en de non-invasieve methoden om linker ventrikel vullingsdrukken te schatten vaak niet sensitief. Het is dan ook vaak nodig om de vullingsdrukken invasief te meten tijdens een RHC middels de zogenaamde pulmonale arteriële wiggedruk (PAWP).

Computed tomografie angiografie (CTA) wordt vaak verricht in patiënten verdacht van PH om parenchymatische longziekten of longembolieën uit te sluiten. Patiënten met PAH hebben vaak een vergroot rechter atrium en patiënten met PH door linker ventrikel falen presenteren zich vaak met een vergoot linker atrium. In **hoofdstuk 5** hebben we onderzocht hoe de grootte van het atrium kan helpen het onderscheid te maken tussen PAH of post-capillaire PH. We vonden dat de ratio van linker atrium grootte over rechter atrium grootte (LA/RA ratio) discrimineerde tussen PAH en post-capillaire PH. De LA/RA ratio kan dus vroeg in de diagnostische work-up richting geven aan verdere klinische- en diagnostische besluitvorming rondom patiënten verdacht van PH.



In het verleden zijn er verschillende risicoscores ontwikkeld om de non-invasieve diagnose van post-capillaire PH te verbeteren. Geen van deze scores is echter extern gevalideerd en kunnen dus nog niet in de dagelijkse klinische praktijk worden toegepast. In **hoofdstuk 6** hebben we twee risicoscores extern gevalideerd met als doel de non-invasieve diagnostiek rondom PH te optimaliseren. De score ontwikkeld door Bonderman et al. gebruikt een combinatie van rechter ventrikel strain op een ECG met NT-proBNP levels om PAH uit te sluiten. Echter, getest in een externe, grote populatie PH patiënten was de sensitiviteit maar 89%. De score ontwikkeld door Jacobs et al. (OPTICS score) had als doel post-capillaire PH aan te tonen. De gevonden specificiteit van 100% laat zien dat de score hiervoor inderdaad geschikt lijkt. We vonden ook dat 1 op de 5 patiënten met een uiteindelijke diagnose van post-capillaire PH geïdentificeerd konden worden middels de score. De OPTICS score kan daarom helpen het aantal verwijzingen en RHC's te verminderen.

Tot op heden is er geen effectieve behandeling beschikbaar voor patiënten met post-capillaire PH en HFpEF. In theorie zouden patiënten met post-capillaire PH en remodelering van de longvaten zoals in PAH baat kunnen hebben bij PAH-specifieke therapie. In **hoofdstuk 7** hebben we onderzocht wat de cardiale en hemodynamische effecten zijn van PAH-specifieke therapie in deze groep patiënten. We vonden ondanks dat pulmonale vaatverwijdende therapie de vaatweerstand en de druk waartegen de rechter kamer moet pompen afterload laat dalen, de druk in de linker kamer juist

gaat stijgen. We concluderen dan ook in **hoofdstuk 7** dat vaatverwijdende therapie in de toekomst van nut kan zijn in patiënten met post-capillaire PH en HFpEF, maar alleen als de linker kamer vullingsdruk tegelijkertijd ook verlaagd wordt.